

Gebeliğin Agreve Ettiği Herediter, Basınca Duyarlılık Nöropatisi Olgusu

A Case with Pregnancy Aggravated Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy

Dr. Nilüfer ERDOĞMUŞ İNCE,^a
Dr. M. Fevzi ÖZTEKİN,^a
Dr. Neşe ÖZTEKİN^a

^a1. Nöroloji Kliniği,
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 29.11.2010

*Bu çalışma, 26. Ulusal Nörofizyoloji
EEG-EMG Kongresi
(31 Mart-04 Nisan 2010, Antalya)'nde
poster olarak sunulmuştur.*

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Nilüfer ERDOĞMUŞ İNCE
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Nöroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
nilince@gmail.com

ÖZET Herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNPP), otozomal dominant geçiş gösteren bir demiyelinizan periferik nöropati olup, minör travmalarla ortaya çıkan, tekrarlayıcı ve geri dönüşümlü epizodlar ile karakterizedir. Elektrofizyolojik çalışmalarda hem klinik olarak etkilenmiş hem de etkilenmemiş sinirlerde motor ve duyu iletim hızlarında yavaşlamalar olduğu, yani bazalde de bir subklinik polinöropatinin varlığı öne sürülmektedir. Hastalığın tanısı ya sinir biyopsisinde "tomakula" adı verilen fokal miyelin kalınlaşmasının görülmesi ya da kromozom analizinde 17p11.2'de delesyon tespit edilmesi ile konulmaktadır. Bu çalışmada, ellerde ve ayaklarda uyuşma şikâyeti ile başvuran 27 yaşındaki bir kadın hasta sunulmuştur. Hastanın ilk başvurduğunda yapılan elektrofizyolojik incelemesinde, periferik nöropati zemininde tuzak nöropatileri saptanması üzerine genetik analiz yapıldı ve HNPP tanısı kondu. Hasta tanı konduktan 7 ay sonra, 24 haftalık gebe olarak tekrar başvurduğunda, uyuşma şikâyetlerinin arttığından yakınıyordu. Hastanın elektrofizyolojik incelemesi tekrarlandı ve demiyelinizan bulguların arttığı izlendi. Gebelik sırasında tuzak nöropatilere oldukça sık rastlandığı bilinmektedir. Ancak gebeliğin agreve ettiği herediter basınca duyarlılık nöropatisi literatürde bildirilmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalıtsal motor ve duyuusal nöropatiler; gebelik; karpal tünel sendromu

ABSTRACT Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP) is an autosomal dominant inherited disorder which is characterized by recurrent and reversible pressure palsies, often preceded by minor trauma. It is associated with reduced motor and sensory nerve conduction velocities, predominantly in nerve entrapment sites, in clinically affected and unaffected nerves. Nerve biopsies reveal focal, sausage-like, hypermyelinations "tomacula" with segmental demyelinations, and also most HNPP patients have a 1.5 mb deletion in chromosome 17p11.2. Here we presented a twenty seven-year-old woman with numbness in her hands and feet. First electrophysiologic evaluation showed entrapment neuropathy and after genetic analysis HNPP diagnosis was done. Seven months after diagnosis she came back due to increase of her complains. At that time she was 24 weeks pregnant. Her electrophysiologic evaluation was repeated and increased demyelination signs were found. Entrapment neuropathies were frequently reported during pregnancy. However, according to our knowledge, our patient will be the first pregnancy aggravated HNPP patient.

Key Words: Hereditary motor and sensory neuropathies; pregnancy; carpal tunnel syndrome

Türkiye Klinikleri J Neur 2011;6(1):19-23

Herediter basınca duyarlılık nöropatisi [hereditary neuropathy with liability to pressure palsy (HNPP)], otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir nöromusküler hastalıktır. İlk olarak 1947 yılında De Jong tarafından tanımlanmıştır.¹ Prevalansı 100.000'de 16 olarak bildirilmiştir.² Semptomlar genellikle 2-4. dekatta başlar. Klinik olarak akut ge-

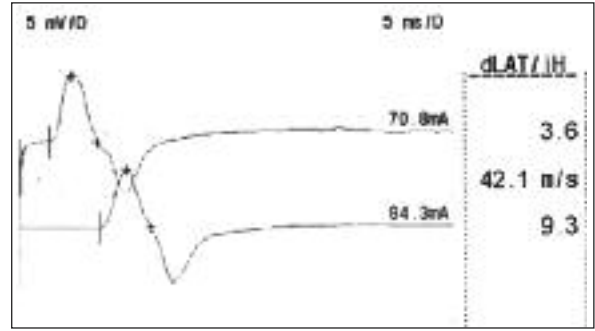
lişen ve tekrarlayan çoklu kompresyon nöropatileri ile karakterizedir. En çok etkilenen sinirler peroneal, ulnar, median ve radial sinirler olmasına karşın, elektrofizyolojik çalışmalarda klinik olarak etkilenen sinirlerin dışında etkilenmeyen sinirlerde de birtakım anormallikler olduğu bildirilmiştir.^{2,3} Özellikle altta yatan jeneralize demiyelinizan sensörimotor bir periferik nöropatinin varlığını ortaya koyan yayınlar mevcuttur.^{3,4}

Kesin tanı için fokal miyelin kılıfı kalınlaşmaları olan ve “sis” anlamına gelen “tomaküla” denilen yapıların sinir biyopsisinde görülmesi veya kromozom analizinde kromozom 17p11.2’de delesyonun saptanması gereklidir.^{1,3}

Kompresyon nöropatilerinin özellikle de karpal tünel sendromu (KTS)’nin gebelik sırasında sıkça ortaya çıktığı bilinmektedir. Ancak HNPP tanısı olup, gebelik sırasında klinik ve elektrofizyolojik bulguları kötüleşen ve doğum sonrasında tekrar bazal değerlere dönen bir olgu literatürde yer almamaktadır. Bu çalışmada gebelik ile agreeve olan bir HNPP olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Yirmi yedi yaşındaki kadın hasta ellerde ve ayaklarda uyuşma şikâyeti ile polikliniğimize başvurdu. Hastanın 5-6 yıldır bu tarz uyuşmaları olduğu ve şikâyetlerinin son 3-4 aydır arttığı öğrenildi. Yapılan nörolojik muayenesinde bilateral eldiven-çorap tarzı hipoestezi ve bilateral Aşil refleksi hipoaktivliği dışında başka bir patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeyleri normal olarak bulundu. Hastanın öz geçmişinde bir özellik yoktu. Soy geçmişinde ise ağabeyinde benzer uyuşma yakınmalarının olduğu öğrenildi. Hastadan bilgilendirilmiş olur formu alındı ve elektrofizyolojik inceleme yapıldı. Motor iletim çalışmasında sağ median, sağ peroneal ve sol posterior tibial sinirlerde distal motor latanslarda gecikme; sol median bilek-dirsek, sağ ulnar bilek-dirsek altı ve dirsek altı-dirsek üstü, sol ulnar dirsek altı-dirsek üstü ve sol peroneal ayak bileği-fibula başı segmentlerinde motor iletim hızlarında yavaşlama tespit edildi (Şekil 1). Sağ median ve peroneal sinirlerde F dalgası elde edilemedi. Duyu iletim çalış-



ŞEKİL 1: Gebelik öncesi sol median sinir motor iletim çalışması.

masında ise bilateral median sinir avuç içi-bilek ve 2. parmak-bilek, bilateral ulnar sinir 5. parmak-bilek segmentlerinde duyu iletim hızları yavaşlamıştı. Ayrıca bilateral median sinir 2. parmak-bilek ve bilateral ulnar sinir 5. parmak-bilek segmentlerinde duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdülerinde küçülme izlendi. Tibialis anterior, vastus lateralis ve abdüktör pollisis brevis kasları iğne elektromiyelografi (EMG)’si ise normaldi. Elektrofizyolojik bulguların özeti Tablo 1 ve 2’de görülmektedir.

Hastanın öyküsü daha çok bir polinöropati tablosunu düşündürse de, elektrofizyolojik bulguları sensörimotor bir polinöropati zemininde çoklu tuzak nöropatileri ile uyumlu idi. Hastanın ailesinde de benzer yakınmaları olan bir ağabeyinin olması, akla HNPP’yi getirdi. Bu nedenle hastadan genetik inceleme istendi. Genetik analiz sonucunda hastanın 17p11.2 bölgesinde HNPP delesyonu taşıdığı tespit edildi.

Hastaya HNPP tanısı konduktan 7 ay sonra, hasta uyuşma şikâyetlerinin artması sebebiyle yeniden polikliniğimize başvurdu. Hasta bu sırada 24 haftalık gebe idi. Yapılan nörolojik muayenesinde belirgin bir değişiklik saptanmadı. Hastanın tekrarlanan kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B₁₂ ve folik asit düzeylerinde herhangi bir anormallik yoktu. Elektrofizyolojik incelemesi tekrarlandı ve demiyelinizan anormalliklerin belirginleştiği dikkati çekti (Tablo 1 ve 2) (Şekil 2). Hastaya istirahat ve oral B₁₂ tedavisi önerildi.

Hasta postpartum 7. ayda bir kez daha görüldü. Uyuşma yakınması oldukça azalmıştı. Nörolojik

TABLO 1: Motor iletim çalışmalarının özeti.

	Gebelik öncesi				Gebeliğin 24. haftası				Postpartum 7. ay				Normal değer			
	DL (ms)	V (m/s)	Amp (mV)	F	DL (ms)	V (m/sn)	Amp (mV)	F	DL (ms)	V (m/sn)	Amp (mV)	F	DL (ms)	V (m/sn)	Amp (mV)	F
R median	4.6	65.8	4.8	PY	7.0	35.3	1.2	34.4	5.6	63.9	2.5	-	3.8	49.7	4.3	32
L median	3.6	42.1	5.2	28.4	5.1	39.5	5.3	30.7	4.5	44.2	4.7	28				
R ulnar	3.0	42.9	10	28	5.1	38.2	7.1	35.1	3.3	48.8	4.5	-	3.3	49.9	7.0	32
L ulnar	3.1	53.8	8.4	-	4.4	53.8	9.2	31.2	2.9	46.3	8.8	-				
R peroneal	6.6	44.3	3.9	PY	8.0	38.3	3.7	PY	6.3	43.1	3.3	-	5.8	40.9	3.6	52
L peroneal	5.5	37.6	2.8	-	7.1	38	3.9	PY	-	-	-	-				
R tibial	5.5	48.1	4.1	49.8	7.3	36.5	6.4	PY	5.9	47.4	6.0	50	5.8	39.6	3.6	52
L tibial	6.0	48.7	5.0	PY	9.9	39.1	5.1	PY	-	-	-	-				

Amp: Amplitüd, DL: Distal latans, F: F latansı, L: Sol, ms: Milisaniye, m/s: Metre/saniye, mV: Milivolt, PY: Potansiyel yok, R: Sağ, V: Hız.

muayenesinde belirgin bir fark saptanmadı. Tekrarlanan elektrofizyolojik inceleme ise ilk yapılan inceleme ile benzer özellikler göstermekte idi (Tablo 1, 2) (Şekil 3).

TARTIŞMA

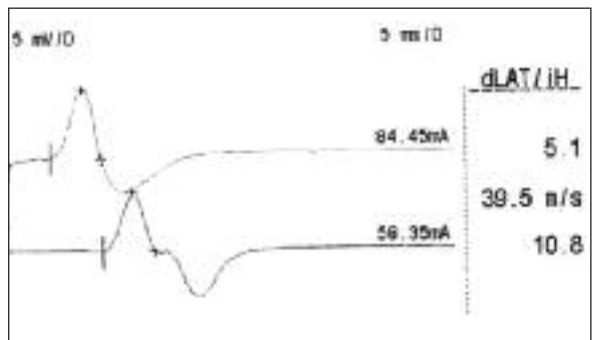
HNPP progresif bir nöropati olup, tekrarlayıcı, akut, ağrısız ve çoğunlukla asimetrik mononöropatiler ve pleksopatiler şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Sinir biyopsisinde “sosis” anlamına gelen tomaküla denilen fokal miyelin kılıfı kalınlaşmalarının görülmesi tanıya yardımcıdır. Ancak tomaküla HNPP için patognomonik olmayıp, HNPP dışında IgM paraproteinemik nöropatisinde, Charcot-Marie-Tooth Tip 1 (CMT1), CMT4B, CMT3 ve kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatide (CIDP) de görülebilmektedir.⁵ Yaklaşık %80-85 hastada kromozom analizinde kromozom 17p11.2 de 1.5 Mb’lık bir delesyon tespit edilmektedir. Geri kalan %15-20 olguda ise diğer nokta mutasyonları bulunmaktadır. Bu bölgede periferik miyelin proteini 22’yi (PMP22) kodlayan gen yer almaktadır. Bu protein sinirlerin etrafındaki miyelin kılıfının sağlam ve stabil olmasından sorumludur. Kromozom 17p11.2 delesyonu ilk kez 1993 yılında Change ve ark. tarafından tanımlanmıştır.⁶ Aynı kromozom bölgesinin dublikasyonu ise CMT1 oluşmasına neden olmaktadır.⁷

HNPP için kabul görmüş elektrodiagnostik tanı kriterleri mevcut değildir. Gouider ve Mouton’un yaptıkları iki ayrı çalışmada aile öyküsü de olan hastalarda bilateral median sinirde duyu ve motor ile-

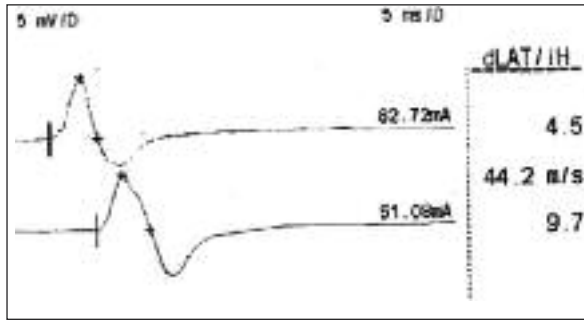
TABLO 2: Duyu iletim çalışmalarının özeti.

	Hız (m/s)	Amplitüd (µV)
	GÖ/G24/GS	GÖ/G24/GS
R median AİB	31.6/20.7/36.5	27/25/37
L median AİB	30.3/26.0/31.8	42/34/36
R median 2PB	34.4/23.9/33.8	8.3/4.9/7.5
L median 2PB	37.5/28.8/33.8	8.5/8.5/4.5
R ulnar 5PB	41.7/34.5/43.2	6.0/6.3/7.4
L ulnar 5PB	40.9/30.6/36	6.5/7.2/10
R sural	42.2/30.6/37.5	6.3/7.0/9.2
L sural	35.8/28.4/-	5.6/4.8/-

AİB: Avuç içi-bilek, GÖ: Gebelik öncesi, G24: Gebeliğin 24. haftası, GS: Gebelik sonrası, L: sol, m/s: Metre/saniye, µV: Mikrovolt, R: Sağ, 2PB: 2. parmak bilek, 5PB: 5. parmak bilek.

**ŞEKİL 2:** Gebeliğin 24. haftasındaki sol median sinir motor iletim çalışması.

timlerde yavaşlama ile birlikte bir peroneal sinirde motor iletim yavaşlamasının tespit edilmesinin tanı için yeterli olabileceği belirtilmiştir.^{7,8} HNPP, tekrarlayan kompresyon nöropatileri ile karakterize olmasına karşın, asemptomatik olgularda dahi sinir iletim



ŞEKİL 3: Postpartum 7. aydaki sol median sinir motor iletim çalışması.

çalışmalarında birtakım anormalliklere rastlanmaktadır. Özellikle distal motor latanslarda gecikmeler, motor ve duyu iletim hızlarında yavaşlamalar, F dalgası anormallikleri ve tuzaklanma bölgelerinde iletim blokları görülebilmektedir. Bu bulgular, HNPP olgularında tuzak nöropatileri dışında da altta yatan jeneralize demiyelinizan sensörimotor bir periferik nöropatinin varlığını düşündürmektedir. Andersson ve ark.nın yaptıkları çalışmada HNPP olguları diyabetik nöropati ve CIDP olguları ile karşılaştırılmış ve HNPP olgularında daha çok distal duysal sinir iletim hızlarında yavaşlama ve distal motor latanslarda gecikmenin belirgin olduğu bildirilmiştir.⁹ Li ve ark.nın yaptıkları bir başka çalışmada ise HNPP olgularında distal motor latanslardaki uzamaya oranla distal duysal sinir iletim hızlarındaki yavaşlamanın daha yaygın şekilde ortaya çıktığı bildirilmiştir.¹⁰ Sonuç olarak HNPP olgularında, hem klinik olarak tuzak nöropatilerinin olduğu hem de tuzak nöropatilerinin olmadığı dönemlerde, bazalde bir sensörimotor periferik nöropatinin varlığı ispatlanmıştır.

En sık rastlanan tuzak nöropatisi olan KTS, HNPP'de %90 oranında görülmektedir.^{3,8} Median sinir dışında peroneal, ulnar ve radial sinirler de sıkça tutulmaktadır. Daha nadir olarak akut vokal kord paralizisi, aksiller sinir veya hipoglossal sinir tutulumları da literatürde bildirilmiştir.^{1,11} Ayrıca tekrarlayıcı poliradikülopatiler, pleksopatiler, atipik Guillain-Barré sendromu, CIDP ve motor nöron hastalığı benzeri tablolarla da prezente olabildiği literatürde yer almaktadır.¹¹

Bizim olgumuzda, HNPP için tipik olan tekrarlayıcı ve çoklu kompresyon nöropatilerinin öyküde yer almamasına rağmen, elektrofizyolojik

incelemesinde yaygın sensörimotor bir periferik nöropati zemininde çoklu tuzak nöropatilerinin olması ve aile öyküsünün de bulunması sebebiyle HNPP tanısı düşünülmüş ve genetik inceleme ile de bu tanı doğrulanmıştır. Gebeliğin 24. haftasında şikâyetlerinin artması sonucu yeniden incelenmiş ve kliniği ile uyumlu olarak elektrofizyolojik bulgularının da kötüleştiği görülmüştür. Hastanın hem kliniğinin hem de elektrofizyolojik bulgularının postpartum 7. ayda bazal değerlere dönmesi sebebiyle de bu kötüleşmenin gebeliğe bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bilindiği gibi gebelik, özellikle KTS başta olmak üzere birçok tuzak nöropatisinin ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörüdür. Gebelik sırasında görülebilen diğer nöropatiler arasında Bell's paralizisi, lumbosakral radikülopati, meraljia parestetika ve interkostal nöralji sayılabilir.¹² Önceden mevcut olan veya eş zamanlı ortaya çıkan demiyelinizan polinöropatiler, inflamatuvar kas hastalıkları, myastenia gravis ve kalıtsal kas ve sinir hastalıkları gebelik sırasında çeşitli problemler oluşturabilmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelikte KTS prevalansının %62 olduğu bildirilmiştir.¹³ Ablove ve ark.nın yaptığı bir çalışmada KTS semptomu olmasa dahi gebeliğin 3. trimesterinde median sinir fonksiyonunun bozulduğu, yani asemptomatik bir KTS durumunun olduğu bildirilmiştir.¹³ Baumann ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada KTS semptomları bulunmayan, 69 gebe ve 40 gebe olmayan kadının median ve ulnar sinir iletim çalışmaları yapılmıştır. İki grup arasında ulnar sinirler açısından anlamlı bir fark izlenmezken; gebe olan grupta kontrollere göre median sinir duysal iletim hızları ve duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdüleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, 8 gebe olguya elektrofizyolojik olarak KTS tanısı konmuş ve bu olguların 4'ü ilerleyen dönemlerde KTS semptomları göstermeye başlamıştır.¹⁴ Gebelikte oluşan KTS'nin tedavisi semptomatik olup, çoğu olguda doğumdan sonra semptomlarda düzelme izlenmektedir. Mondelli ve ark.nın 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada 45 KTS'li gebe kadın 3 yıl boyunca izlenmiş ve 3 yılın sonunda %51 olguda semptomlarda tamamen düzelme izlenirken, %49 olguda ise semptomların devam ettiği be-

lirlenmiştir. 45 olgunun ise sadece 1'i opere edilecek kadar ciddi imiş. %11 olgu ise 3 yılın sonunda hâlâ bazen geceleri splint kullanma gereği duyuyorlarmış.¹⁵

HNPP tanısının konması, hastaların gereksiz yere cerrahi işlemler yerine, koruyucu tedbirlerle tuzak nöropatilerinin oluşmasını önlemek açısından önemlidir. Tanı konan hastalara uzun süre dirseğini dayayarak ve bacak bacak üstüne atarak oturmamaları veya tekrarlayıcı el bileği hareketlerinden kaçınmaları gerektiği anlatılmalıdır. HNPP'nin spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır. KTS oluşan olgularda el-bilek splintlerinin, düşük ayak gelişen olgularda ayak ortezlerinin kullanıl-

ması önerilmektedir. Bu tedavilerle düzelmeyen ve motor defisit gelişmeye başlayan olgularda ise cerrahi düşünülebilir. Ancak cerrahi tedaviden çok fayda görmeyen ve cerrahi sonrası yeni tuzak nöropatileri gelişen olgular literatürde bildirilmiştir.^{3,4}

Sonuç olarak, hastanın hem klinik hem de elektrofizyolojik kötüleşmesinin gebeliğine bağlı olduğunu düşündük. Literatürde de bu tarzda gebelik esnasında hem klinik hem de elektrofizyolojik olarak kötüleşip, postpartum dönemde gebelik öncesi haline döndüğü gösterilen bir HNPP olgusu yer almamaktadır. Bu açıdan ilginç bir olgu olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Simonetti S. Lesion of the anterior branch of axillary nerve in a patient with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Eur J Neurol* 2000;7(5): 577-9.
2. Meretoja P, Silander K, Kalimo H, Aula P, Meretoja A, Savontaus ML, et al. Epidemiology of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) in south western Finland. *Neuromuscul Disord* 1997;7(8):529-32.
3. Koc F, Guzel R, Benlidayı IC, Yerdelen D, Güzel I, Sarca Y. A rare genetic disorder in the differential diagnosis of the entrapment neuropathies: Hereditary Neuropathy With Liability to Pressure Palsies. *J Clin Rheumatol* 2006; 12(2):78-82.
4. Grossman MJ, Feinberg J, DiCarlo EF, Bircansky SB, Wolfe SW. Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies: Case Report and Discussion. *HSSJ* 2007;3(2):208-12.
5. Mariman EC, Gabreëls-Festen AA, van Beer-sum SE, Jongen PJ, van de Looij E, Baas F, et al. Evidence for genetic heterogeneity underlying hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Hum Genet* 1994;93(2):151-6.
6. Chance PF, Dyck PJ. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. A patient's point mutation in a mouse model. *Neurol* 1998;51(3):664-5.
7. Mouton P, Tardieu BS, Gouider R, Birouk N, Maisnobe T, Dubourg O, et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. *Neurol* 1999;52(7):1440-6.
8. Gouider R, LeGuern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maisnobe T, Léger JM, et al. Clinical, electrophysiologic, and molecular correlations in 13 families with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and a chromosome 17p11.2 deletion. *Neurol* 1995;45(11): 2018-23.
9. Andersson PB, Yuen E, Parko K, So YT. Electrodiagnostic features of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neurol* 2000;54(1):40-4.
10. Li J, Krajewski K, Shy ME, Lewis RA. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy: the electrophysiology fits the name. *Neurol* 2002;58(12):1769-73.
11. Farooq M, Martin JHW, Andary MT. Unusual presentation of hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2008;3(1):2.
12. Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve* 2006; 34(5):559-71.
13. Ablove RH, Ablove TS. Prevalence of carpal tunnel syndrome in pregnant women. *WMJ* 2009;108(4):194-6.
14. Baumann F, Karlikaya G, Yuksel G, Citci B, Kose G, Tireli H. The subclinical incidence of CTS in pregnancy: Assessment of median nerve impairment in asymptomatic pregnant women. *Neurol Neurophysiol Neurosci* 2007 Aug 2:3.
15. Mondelli M, Rossi S, Monti E, Aprile I, Calian-dro P, Pazzaglia C, et al. Long term follow-up of carpal tunnel syndrome during pregnancy: a cohort study and review of the literature. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47(6):259-71.